

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 04 SEP 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 47 629.2

Anmeldetag: 11. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Professor Dr.-Ing. Helmut R e u l , Düren/DE

Bezeichnung: Hochintegrierter Intravenöser Oxygenator

IPC: A 61 M 1/16

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 12. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Remus

Hochintegrierter Intravenöser Oxygenator

1 Medizinisches und technisches Gebiet

Die hier beschriebene Erfindung, die eine neuartige Ausführung der intravenösen Oxygenation (IO) darstellt, lässt sich im Rahmen klinischer Therapien für Patienten mit beeinträchtigten Lungenfunktionen einsetzen. Der wichtigste Einsatzbereich der intravenösen Oxygenation ist das Lungenversagen.

Im Folgenden wird das Konzept der intravenösen Oxygenation beschrieben. Das **akute Lungenversagen (ARDS)** stellt eine lebensbedrohliche Schädigung der Lungen mit einem unzureichenden Sauerstoff- und Kohlendioxydaustausch dar und ist weltweit eine der häufigsten Erkrankungen in der Intensivmedizin mit enormen personellen und finanziellen Anforderungen. Trotz technischer Fortschritte und neuartiger Therapien weist ARDS noch immer eine hohe Mortalität von 50 – 70 % auf^{1,2}. Die Patientenzahlen schwanken je nach angewandten Kriterien zwischen 13.5 und 60 Patienten/100.000 Einwohner / Jahr^{3,4,5}. Unfälle, Einnahme von giftigen Substanzen und Sepsis zählen zu den möglichen Auslösern dieser Krankheit.

Das **frühe Lungenversagen** ist eine der Hauptursachen der hohen Mortalität von Patienten, die ein Lungentransplantat erhalten haben⁶. Im ersten Jahr nach Lungentransplantation sterben 25% der 1400 Patienten, die jährlich eine Spenderlunge erhalten^{6,7}.

Sowohl beim akuten Lungenversagen als auch beim frühen Lungenversagen gilt die **maschinelle Beatmung** als Standard-Therapie. Verschiedene Studien haben die schädlichen Wirkungen der maschinellen Beatmung auf das Lungengewebe dokumentiert. Die erforderlichen hohen Beatmungsdrücke und -volumina können zu einer Überblähung und zu mechanischen Schädigung noch gesunder Lungenareale führen^{8,9,10,11}.

Alternativ dazu wird die **ECMO - Therapie** (Extracorporale Membran Oxygenation) eingesetzt. Sie besteht aus einem extrakorporalen Kreislauf, in dem das Blut in einem künstlichen, aus Fasern bestehenden Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und von Kohlendioxyd entlastet wird. Das Blut wird aus einer großen Vene entnommen, von einer Pumpe durch den Oxygenator gefördert, und wieder in eine große Vene zurückgeführt. Die Operation ist sehr invasiv und das Blutungsrisiko hoch. Weiterhin fördert der Blutkontakt mit



großen künstlichen Oberflächen die Thrombenbildung und die Schädigung der Blutkörperchen. Die Füllung des extrakorporalen Kreislaufes erfolgt letztlich mit Fremdblut, was zu Immunreaktionen führen kann, oder durch Lösungen, die das Blut verdünnen.

Als Alternative zur extrakorporalen Oxygenierung werden seit 15 Jahren intravenöse, implantierbare Vorrichtungen zur Oxygenierung des Blutes und zur CO₂-Elimination untersucht. Eine solche Lösung führt im Vergleich zur ECMO zu einer radikalen Verringerung der künstlichen Blutkontakt-Oberflächen, eliminiert das Füllvolumen und erlaubt eine leichtere Kontrolle des Patienten. Die intravenösen Oxygenatoren stützen sich auf das Konzept, daß ein Oxygenator durch ein Beingefäß (Femorallvene) eingeführt wird und innerhalb einer großen Vene (untere Hohlvene) den Gasaustausch mit Blut leistet.

2 Probleme bisheriger intravenöser Oxygenatoren

In 1984 zeigte *Mortensen*¹² als erster die Möglichkeit, einen Membranoxygenator (IVOX) in die Hohlvene zu implantieren. Die von ihm entwickelte Vorrichtung besteht aus einem ca. 50 cm langen Bündel von 1200 Hohlfasern, das in die Hohlvene implantiert wird. Das Faserbündel verursachte einen hohen Strömungswiderstand, so daß sich Blut in mehreren Punkten staute und Thromben bildete. Außerdem ist die bei IVOX vorliegende parallele Anströmung der Fasern nach den Gasdiffusionsgesetzen wegen der beschränkten Blutmischung ungünstig, was sich durch einen schlechten Gasaustausch (20%-30% des körperlichen Bedarfs)¹³ in klinischen Versuchen nachweisen ließ.

Die weiteren Entwicklungsansätze anderer Forschungsgruppen hatten als gemeinsamen Kernpunkt die Suche nach einer optimalen Faserkonfiguration, die den Gasaustausch erhöhen und die Störungen der Blutströmung reduzieren könnte.

In allen Projekten wurde der mögliche Durchbruch in der Erhöhung der Blutgeschwindigkeit und der senkrechten Anströmung der Hohlfasern gesehen, wobei der IVOX aufgrund der laminaren, zu den Fasern parallelen Blutströmung einen schlechten Gasaustausch und Thrombenbildung aufwies. Die senkrechte Anströmung der Fasern und die Blutdurchmischung bringen andererseits den Nachteil eines hohen Widerstandes auf der Blutseite mit sich. Es wurde daher versucht, den erhöhten Strömungswiderstand durch neuartige Einrichtungen zu kompensieren.

IMO ist ein Membranoxygenator, bei dem der Blutstrom um die Fasern durch einen pulsierenden Ballon unterstützt wird ¹⁴. Die durch den Ballon reduzierte Faseroberfläche schmälert allerdings die Vorteile der Blutmischung, so daß der gesamte Gasaustausch weniger als 50 ml/min (20% des gesamten Bedarfs) erreicht.

*Vaslef et al.*¹⁵ entwickelten den **ILADs**, bei dem das Blut die Fasern senkrecht und mit hoher Geschwindigkeit anströmt, was einerseits den Gasaustausch begünstigt, andererseits aber Druckverluste bis über 100 mmHg verursachte.

Um das Problem des hohen Widerstandes zu lösen, wurde **ILADs** weiter modifiziert ^{16,17}. Das Faserbündel wurde in einer neuen Version (**D-ILAD**) schraubenförmig angeordnet und während des Einsatzes mit einer Drehzahl von bis zu 100/min um die Längsachse rotiert. Ziel dieser Maßnahme war eine bessere Durchmischung des Blutes, verbunden mit einer aktiven Förderung. Während das Problem des Druckabfalls gelöst wurde, erwies sich der gesamte Gasaustausch wegen der kleineren einsetzbaren Faseroberfläche als niedriger.

Die oben beschriebenen Forschungsarbeiten zeigen deutlich die Schwachpunkte der intravenösen Oxygenation: Die Forderung nach einem hohen Gasaustausch (große Faseroberfläche, hohe Blutgeschwindigkeit) steht im Widerspruch zu der Forderung nach einem niedrigen Strömungswiderstand.

3 Problemlösung

Ein ausreichend hoher Gasaustausch kann nur gewährleistet werden, wenn gleichzeitig eine aktive Blutförderung, eine hohe Faseroberfläche und eine optimale Faserkonfiguration vorliegen. *Makarewicz et al.* ¹⁷ äußern beispielsweise: "Unsere Erfahrung weist darauf hin, daß ein hoher Gasaustausch durch die Förderung des Blutes durch dicht angeordnete Fasern zu erzielen ist."

Mit diesem Ziel wird ein neuartiger Oxygenator vorgestellt, bei dem das Blut unter Einsatz einer Mikroaxialpumpe durch ein günstig konfiguriertes Faserbündel gefördert wird. Die Pumpe verursacht wegen ihres geringen Ausmaßes keine wesentliche Beschränkung der Faseroberfläche und kompensiert die entstehenden Druckverluste. Die Kompensation des Oxygenatorwiderstandes erlaubt eine dichte und zur Blutströmung senkrechte Anordnung der Fasern (cross-flow), die folgende Vorteile hat:

- Das Blut fließt mit hoher Geschwindigkeit durch die dünnen Spalte zwischen den Fasern (die Durchflußfläche ist wegen der hohen Faserdichte klein). Die aus der hohen Geschwindigkeit und aus der senkrechten Faseranströmung resultierende Blutdurchmischung fördert den Gasaustausch durch Konvektionsprozesse.
- Bei einer dichten Faseranordnung ist der Einsatz einer großen Anzahl von Fasern möglich, was zu einer Erhöhung der gesamten einsetzbaren Faseroberfläche führt.

B 4 Beschreibung des neuartigen Oxygenators und des Verfahrens

In den Abb. 1 bis 6 wird der erfindungsgemäße Oxygenator dargestellt.

Der Oxygenator wird durch die Femoralvene (2) eingeführt (Abb. 1), und in der unteren Hohlvene (1) positioniert (Abb. 2). Die Fasern, die während der Einführung aufgrund des beschränkten Insertionsraumes zusammengefaltet sind und parallel zu dem zentralen Katheter liegen, breiten sich in der unteren Hohlvene radial aus und werden senkrecht von Blut angeströmt. Die senkrechte Anströmung fördert die Blutmischung und folglich den Gasaustausch. Die Ausbreitung des Faserbündels führt außerdem dazu, daß der Raum in der unteren Hohlvene ausgefüllt wird und eine große Faseroberfläche einsetzbar ist. Eine zusätzliche Verdrehung des Faserbündels um die Längsachse erlaubt eine dichte Anordnung der Fasern und folglich eine erhöhte Blutgeschwindigkeit mit für den Gasaustausch günstigen konvektiven Prozessen. Durch die Verdrehung des Faserbündels und der folglich dichteren Fasernanordnung wird eine große einsetzbare Faseroberfläche ermöglicht.

In Abb. 1 wird der Oxygenator in der zusammengefalteten Konfiguration während der Einführung durch die Femoralvene (2) gezeigt. Die Fasern (3) liegen in Form eines Bündels, parallel zu einem zentralen Katheter (4). Der Durchmesser des Oxygenators ist in dieser Konfiguration beschränkt und der anatomischen Größe der Femoralvene (2) angepaßt. Das Faserbündel umgibt einen zentral positionierten Katheter (4). Der Katheter ist ein marktgängiges Produkt und weist die mechanischen Eigenschaften auf, die für medizinische Anwendungen vorausgesetzt werden. Das Faserbündel ist an den beiden Enden mit zwei

Kammern (5) und (6) verbunden, die das Faserbündel zusammenhalten und gleichzeitig der Gasversorgung und -entsorgung dienen. Ein zylindrisches Gehäuse (7) umgibt das Faserbündel. Das zylindrische Gehäuse (7) besteht aus einem verformbaren Drahtgitter, das einen maximalen Durchmesser annehmen kann. Das Gitter ist mit einer undurchlässigen elastischen Hülle verbunden, die der Verformung des Gitters folgt. Eine mikroaxiale Pumpe (8) ist mit dem Gehäuse (7) und der Kammer (6) an einem Ende des Faserbündels verbunden. Ein Schlauch (9) ist mit dem Faserbündel am anderen Ende des Faserbündels verbunden. Im Schlauch (9) verläuft die Fortsetzung des Katheters (4). Der Schlauch ist gleichzeitig mit dem Gehäuse (7) verbunden. Die Fasern sind nach bekanntem Verfahren an den beiden Enden (12) und (13) des Faserbündels vergossen. Der Katheter (4) läuft in der Mitte des Faserbündels und ist an der Seite der Pumpe (8) mit der Kammer (6) verbunden. Die Kammer (6) ist mit dem Faserbündelende (12) verbunden. Das Ende (13) des Faserbündels ist mit der Kammer (5) verbunden. Die Kammer (5) ist mit dem Schlauch (9) verbunden. Der Schlauch (9) umgibt den Katheter (4) bis auf die Höhe des Faserbündelendes (13). Der Schlauch (9) und der Katheter (4) laufen bis die Einführungsstelle durch die Haut aus dem Körper hinaus. Die mikroaxiale Pumpe (8) ist seriell am Ende des Oxygenators mit dem Gehäuse (7) und mit der Kammer (6) verbunden. Die Pumpe besteht aus einem Rotor (14), aus einem Motor (15) und aus einem Pumpengehäuse (16) (Abb. 3). Der Bluteinlaß der Pumpe befindet sich im Raum innerhalb der Hülle. Der Blutauslass befindet sich im Raum außerhalb der Hülle. Die Förderrichtung der Pumpe ist vom Ende (13) zum Ende (12), also in physiologischer Strömungsrichtung.

In Abb. 2 wird der Oxygenator in der ausgebreiteten Konfiguration nach der Positionierung in der unteren Hohlvene (1) dargestellt. Die Fasern (3) sind an mehreren nacheinanderfolgenden Stellen radial ausgebreitet und verdreht. Durch die Ausbreitung wird die Länge des Faserbündels verkürzt und die umgebende Hülle (7) bis zum maximalen Durchmesser aufgeweitet.

Die Entfaltung des Oxygenators in der Hohlvene wird in den Abbildungen 3-7 dargestellt. In Abb. 3 wird eine Ausführung des Oxygenators dargestellt, in der die Fasern über die gesamte Länge des Faserbündels laufen. Die in der Abb. 4 dargestellte Ausführung unterscheidet sich von der ersten Version dadurch, dass das Faserbündel bzw. die Fasern in mehreren seriellen Einheiten unterteilt sind. Abb. 5 zeigt die Gaswege der in der Abb. 4 dargestellten

Ausführung. **Abb. 7** und **Abb. 8.** beziehen sich auf eine zusätzliche Variante, die eine neuartige günstige Versorgung des Gases in den Fasereinheiten aufweist.

In **Abb. 3** wird der entfaltete Oxygenator dargestellt. Das Faserbündel ist in regelmäßigen Abständen mit dünnen **Ringe (10)** am Zentralkatheter befestigt. Auf der Höhe der Ringe, zwischen den Fasern und dem Katheter befinden sich **Schlitten (11)**. Durch die Verschiebung des **Schlauches (9)** über den **Katheter (4)** wird das Faserbündel komprimiert. Die **Fasern (3)** werden dadurch gezwungen, sich in den Räumen zwischen zwei nacheinanderfolgenden **Ringen (10)** auszubreiten. Es bilden sich mehreren wellenförmige Fasereinheiten, die sich zwischen zwei nacheinanderfolgenden **Ringen (10)** befinden. Die **Schlitten (11)** sorgen dafür, daß die Fasern während der Verschiebung des **Schlauches (9)** und der Komprimierung des Faserbündels leicht und ohne Reibung auf dem Katheter gleiten können. Die Schlitten haben ein Profil, das in **Abb. 6** gezeigt wird. Das Faserbündel kann komprimiert werden, bis alle Schlitten in Kontakt miteinander kommen. Das erlaubt, daß die Fasereinheiten zwischen zwei Ringen am Schluß der Komprimierung die gleiche Länge aufweisen, und daß das Faserbündel sich homogen ausbreitet. Durch die Rotation des **Schlauches (9)** wird das Faserbündel verdreht. Das Profil der Schlitten ist so geformt dass zwei nacheinanderfolgende Schlitten eine maximale relative Drehung ausführen können. Wenn die maximale Drehung erreicht ist, haben die beiden Schlitten einen formschlüssigen Kontakt, so daß keine Drehung mehr möglich ist. Das führt dazu, dass jede Fasereinheit zwischen zwei Ringen dieselbe Verdrehung aufweist. Die undurchlässigen **Membranen (17)** dichten den Raum zwischen zwei Schlitten ab. Die Fasern sind von dem verformbaren **Gehäuse (7)** umgeben. Das Gehäuse ist an einer Seite mit der **Pumpe (8)**, an der anderen Seite mit der **Kammer (5)** verbunden. Das Gehäuse besteht aus einem verformbaren Gitter und aus einer undurchlässigen Hülle. Wenn das Gehäuse an den beiden Enden gedehnt wird, wird es länger und dabei schlanker. Die Hülle kann der Bewegung des Gitters folgen. Während der Einführung (**Abb. 1**) wird das Gehäuse dadurch gedehnt, dass der **Schlauch (9)** und folglich die **Kammer (5)** über den Katheter gezogen und von der Pumpe entfernt werden. Durch die Verschiebung des **Schlauches (9)** und der **Kammer (5)** in Richtung der **Pumpe (8)** reduziert sich die Dehnung des Gitter und das Gehäuse kann sich bis auf den maximalen Durchmesser ausdehnen. Wenn die Fasern die Komprimierung und die Verdrehung vollzogen haben, füllen sie den ganzen Raum zwischen Katheter und Gehäuse. Der Einlaß der Pumpe befindet sich in dem Raum innerhalb der Hülle. Der Blutausslass befindet sich in dem Raum außerhalb der Hülle.

Die Abb. 4 und 5 zeigen eine mögliche Ausführung des Oxygenators, in dem das Faserbündel in mehrere Einheiten getrennt ist. Zwischen zwei nacheinanderfolgenden Fasereinheiten befinden sich die Kammern (19), welche die Enden der beiden Fasereinheiten verbinden. Die Entfaltung des Oxygenators erfolgt wie in der ersten Version. Durch die Verschiebung und die Rotation des Schlauches (9) erfolgt die Ausbreitung und die Verdrehung der Fasereinheiten. Der Katheter ist zweilumig und weist mehrere Öffnungen (20) an den beiden Lumen (21) und (22) auf (Abb. 5). Durch die Verschiebung des Schlauches (9) verschieben sich die Kammern (19). Wenn die Verschiebung vollgezogen ist und der Kontakt zwischen den Schlitten erfolgt ist, befinden sich die Kammern 19 auf der gleichen Höhe wie die Öffnungen (20). Die Öffnungen treten abwechselnd an den beiden Lumen auf, so daß jede zweite Kammer mit der Öffnung eines Lumens überlagert ist. In Abb. 5 sind die erste und dritte Kammer von links beispielhaft mit dem unteren Lumen (22) verbunden, während die zweite und vierte Kammer mit dem oberen Lumen (21) in Verbindung stehen.

Die in Abb. 7 und Abb. 8 dargestellte Version weist wie bei der letzten Ausführung der Abb. 4 mehrere seriell angeordnete Fasereinheiten auf, wobei die Entfaltung und die Verdrehung durch die Verschiebung des Schlauches (9) erfolgen. Der Katheter (4) ist in dieser Version einlumig und steht mit der letzten Kammer (6) in Verbindung. Die Faserbündeleinheiten (3) sind mit den Schlitten (23) verbunden, die über den Katheter (4) gleiten und rotieren können. Zwischen dem inneren Durchmesser der Schlitten (23) und dem äusseren Durchmesser des Katheters (4) ist ein Spiel, sodass ein ringförmiger Kanal (24) zwischen den Schlitten (23) und dem Katheter (4) entsteht (Abb. 8). Die Zentrierung der Schlitten auf dem Katheter (4) erfolgt durch Vorsprünge (25).

Arbeitsweise

In Abb. 3 ist eine Version dargestellt, in der die Fasern über die gesamte Länge des Faserbündels laufen. Durch den Katheter (4) wird Sauerstoff zugeführt. Der Sauerstoff fließt im Katheter bis in die Kammer (6). Von der Kammer (6) fließt der Sauerstoff in die Fasern (3), wo die Diffusionsprozesse mit Blut stattfinden. Aufgrund des Partialdruckgradienten erfolgt der Sauerstoffaustausch aus den Fasern in das Blut und der Kohlendioxydaustausch aus dem Blut in die Fasern. Am Faserbündelende (13) befindet sich in den Fasern ein Gasgemisch von Sauerstoff und Kohlendioxyd. Das Gasgemisch fließt durch die Kammer (5).

und wird durch den Schlauch (5) wieder aus dem Körper geführt. Blut fließt in den Oxygenator auf Höhe des Endes (13), strömt die Fasern innerhalb des Gehäuses (7) an und gelangt zu der Pumpe (8). Das Blut wird von dem Rotor (14) gefördert und verlässt die Pumpe durch den Auslaß (18).

Das Blut erfährt aufgrund des Widerstandes der Fasern einen Energieverlust, so daß der Blutdruck vor der Pumpe niedriger ist als am Oxygenatoreingang, wo ein physiologischer Druck herrscht. Der Druckabfall wird von der Pumpe kompensiert, so daß der Druck am Pumpenauslaß wieder einen physiologischen Wert wie am Oxygenatoreingang aufweist. Das Blut außerhalb des Gehäuses erfährt aufgrund des genügenden Raumes und des kleinen Widerstandes zwischen Gehäuse und Hohlvene keinen Druckverlust. Innerhalb des Gehäuses (7) herrscht daher ein niedrigerer Druck als in dem umgebenden Raum in der Hohlvene. Daher ist es möglich, in der Hohlvene einen physiologischen Druck zu gewährleisten, was die Organe vor Überdruckbelastung schont und eine physiologische Blutrückkehr zum Herzen ermöglicht.

In einer anderen Version des Oxygenators, die in den Abb. 4 und 5 dargestellt ist, erfolgt die Sauerstoffversorgung durch ein Lumen des Katheters. Abb. 5 zeigt den Fluß des Sauerstoffs durch die Fasern in einem Abschnitt des Oxygenators. Der Sauerstoff wird durch das obere Lumen (21) des Katheters zugeführt. Zwei Öffnungen befinden sich auf der Höhe der zweiten und der vierten Kammer. Der Sauerstoff gelangt zu den Kammern und in die Fasern, wo Sauerstoff an das Blut abgegeben und Kohlendioxyd entnommen wird. Das Gemisch Sauerstoff-Kohlendioxyd gelangt zu der ersten und dritten Kammer, die sich auf Höhe der Öffnungen zum unteren Lumen (22) befinden. Das Gasgemisch wird durch das untere Lumen (22) entsorgt. Die Abdichtung zwischen zwei nebeneinanderliegenden Kammern kann auf verschiedene Arten erfolgen, z. B. durch miniaturisierte O-Ringe. Der Blutdruck selbst kann auch zu einer Dichtungsfunktion führen, wenn eine elastische Membrane den Katheter umgibt die durch den höheren Blutdruck gegen den Katheter gepreßt wird und die Gasseite abdichtet. Die Blutströmung erfolgt in dieser Version wie in der ersten Version. Dieselben Vorteile der ersten Version hinsichtlich der Gewährleistung des physiologischen Blutdrucks in der vena cava gelten auch für diese Version.

Die Abb. 7 und Abb. 8 beziehen sich auf eine Variante des Oxygenators, bei der die Gasversorgung des Faserbündels auf eine neuartige Weise erfolgt. Der Katheter (4) ist einlumig und dient zur Leitung des Sauerstoffes bis in die Kammer (6). Der Sauerstoff fließt

aus der Kammer (6) teilweise in die Fasern des ersten Faserbündels (3) und teilweise in den ringförmigen Kanal (24) zwischen den Schlitten (23) und dem Katheter (4) hinein. Die beiden Schlitten (23) an den beiden Ende des Faserbündels (3) sind miteinander durch eine verformbare Membran (17) verbunden, sodass der Kanal (24) abgedichtet wird. In die Kammer (19), die das erste Faserbündel (3) mit dem zweiten Faserbündel (3) verbindet, gelangt sowohl der Sauerstoff aus dem Kanal (24) als auch das mit Kohlendioxyd teilweise gesättigte Gas aus den Fasern des ersten Faserbündels. Die beiden Gase mischen sich, wobei die Durchmischung durch Ringe (26) begünstigt wird. Die Ringe (26) weisen ein geeignetes Außenprofil auf, das ermöglicht, dass das Gas aus dem Kanal (24) die Kammer in seiner ganzen Tiefe erreicht und sich gut mit dem Gas aus den Fasern durchmischt. Durch die Mischung sinkt die Kohlendioxydkonzentration des aus den Fasern fließenden Gases, wobei die Konzentrationsabnahme von dem Verhältnis zwischen dem Gasvolumenstrom in dem Kanal (24) und in dem Faserbündel (3) abhängt. Aus der Kammer (19) zwischen den beiden ersten Faserbündeln (3) teilt sich das gemischte Gas wieder und fließt teilweise in die Fasern des zweiten Faserbündels (3) und teilweise in den Kanal (24) zwischen den Schlitten des zweiten Faserbündels und dem Katheter. Dieser Prozess wiederholt sich bei jeder Kammer und jedem Faserbündel bis zur Kammer (5), die mit dem Schlauch (9) in Verbindung steht. Die Versorgung jeder Kammer mit kohlendioxydärmerem Gas begünstigt deutlich die Kohlendioxydentsorgung aus dem Blut. Der Gasvolumenstrom in den Fasern ist dadurch beschränkt, daß der Druckabfall auf der Gasseite niedrig gehalten werden muß. Ein geringer Volumenstrom reduziert andererseits die Kohlendioxydentsorgung, weil das Gas in den Fasern mit Kohlendioxyd überladen wird und der Kohlendioxydgradient daher kleiner wird. Bei dieser Oxygenatorausführung wird durch den Gaskanal (24) jede Kammer mit kohlendioxydarmem Gas versorgt, sodass das Gas in den Fasern des jeweiligen nächsten Faserbündels weniger Kohlendioxyd enthält. Der Gaswiderstand im Kanal (24) ergibt sich durch die Abmessungen der Schlitten (23) und des Katheters (4) und beeinflusst das Verhältnis von dem im Faserbündel (3) und im Kanal (24) fließenden Gas. Der Druckabfall zwischen der Kammer (6) und der Kammer (5) wird von dem Kanal nicht beeinflusst, weil er nur von dem Gaswiderstand in den Fasern abhängt. Der Kanal (24) verursacht nur die Erhöhung des gesamten Volumenstroms und folglich einen Druckabfall im zentralen Katheter (4). Weil der Druckabfall im zentralen Katheter (4) nur einen geringen Anteil des gesamten Druckabfalls darstellt, wird der gesamte Druckabfall durch den Kanal nicht wesentlich beeinflusst. Der Kanal (24) führt daher zu einer besseren Kohlendioxydentsorgung ohne eine Erhöhung des Druckabfalls in den Fasern zu verursachen,

was die Lösung eines der relevantesten Probleme bei der Entwicklung eines intravenösen Oxygenators darstellt.

5 Zusätzliche Möglichkeiten

Über die vorgestellten Ausführungsbeispiele hinaus sind auch andere Konfigurationen möglich. Die Pumpe kann sich beispielsweise vor dem Oxygenator befinden. In diesem Fall würde die Pumpe das Blut gegen einen höheren Druck fördern, statt es zu saugen. Die Schlitten können durch Federn ersetzt werden, die ebenso eine homogene Ausbreitung und Verdrehung erlauben würden. Die Rotation der Schlitten kann durch spiralförmige Führungsrillen im Katheter während der Verschiebung hervorgerufen werden. Die beiden in den Abb. 3, 4 und 7 gezeigten Ausführungen stellen drei Versionen des Oxygenators dar. Die in Abb. 3 gezeigte Version ist durch ein einziges langes Bündel von langen Fasern gekennzeichnet und weist den Vorteil der Einfachheit auf. Die in Abb. 4 und in Abb. 7 dargestellte Ausführung weist mehrere getrennte Einheiten mit kürzeren Fasern auf. Die Druckverluste auf der Gasseite sind daher kleiner, und ein großer Gasvolumenstrom kann gefördert werden, was einen Vorteil für die Entfernung von Kohlendioxyd darstellt. Es sind auch Kombinationen beider Konzepte möglich, die aus mehreren getrennten Einheiten mit verbundenen Untereinheiten bestehen.

6 Zusammenfassung

Das beschriebene erfindungsgemäße intravenöse Oxygenationssystem weist Merkmale auf, die über den bisherigen Stand der Technik hinausgehen. Die Integration einer mikroaxialen Pumpe in den Oxygenator ermöglicht es, einen ausreichenden Sauerstoff - und Kohlendioxydaustausch direkt in einem menschlichen Gefäß zu erzielen. Die bisherigen Einschränkungen können durch die Integration einer Pumpe überwunden werden.

- Die Faseranzahl, und damit die für den Gasaustausch relevante Faseroberfläche, waren bisher stark eingeschränkt. Eine hohe Faseranzahl verursacht einen hohen Blutwiderstand, der den Blutfluß zum Herzen behindert und die Organe durch erhöhten Blutdruck belastet. Der durch das Faserbündel verursachte Widerstand führt weiterhin zu einer reduzierten Durchströmung des Oxygenators, da das in den Venen vorliegende Druckgefälle nicht für eine ausreichende Durchströmung ausreicht. Als Folge treten die in der Literatur

beschriebenen Stagnationsgebote und Thromben auf. Die mikroaxiale Pumpe kann diesen Widerstand kompensieren, so daß der Oxygenator ausreichend durchströmt wird, und der Blutrückfluß zum Herzen sowie der in den Gefäßen herrschende Druck im physiologischen Bereich bleiben.

- Andere bekannte intravenöse Oxygenationssysteme weisen Vorrichtungen auf, um den Widerstand zu kompensieren. Die Größe dieser Vorrichtungen schränkt aber die Anzahl der einsetzbaren Fasern stark ein, so daß keine wesentliche Verbesserung des Gasaustauschs zustande kommt. Die mikroaxiale Pumpe weist dagegen sehr kleine Abmessungen auf und die Faseranzahl wird nicht wesentlich eingeschränkt.
- Dicht angeordnete Fasern und eine senkrechte Anströmung der Fasern erhöhen den Gasaustausch und gleichzeitig den Druckwiderstand. Die mikroaxiale Pumpe kompensiert diesen Widerstand und erlaubt daher die günstigste Faserkonfiguration.
- Die Pumpe erzeugt einen Hochdruck – bzw. Niederdruckbereich, je nach Anordnung der Pumpe vor oder hinter dem Faserbündel. Dieser unphysiologische Druckbereich liegt dabei jeweils innerhalb einer das Faserbündel umgebenden elastischen Hülle. Die Blutgefäße, das Herz und die anderen Organen werden nicht von der Anwesenheit der Pumpe beeinflusst. Außerhalb der Hülle herrschen normale Druck- und Flußverhältnisse.
- Der Volumenstrom durch den Oxygenator ist nur von der Drehzahl der Pumpe und daher der Pumpleistung abhängig. Die Menge des zu oxygenierenden Blutes kann daher durch die Pumpleistung geregelt werden.

¹ Varon J, Wenker OC: The Acute Respiratory Distress Syndrome: Myths and Controversies. The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine 1997; Vol1 N1: <http://www.ispub.com/journals/IJEICM/Vol1N1/ards.htm>

² Mathias Haller, Josef Briegel, Wolfgang Manert, Klaus Peter: Eccl: Atmung ohne Lungen. Extrakorporale Lungenunterstützung bei Patienten mit akutem Lungenversagen. 1995 Einsichten – Forschung an der Ludwig-Maximilians-Universität München. http://www.lrz-muenchen.de/~einsichten/1995_2/artikel1995_2_03.html

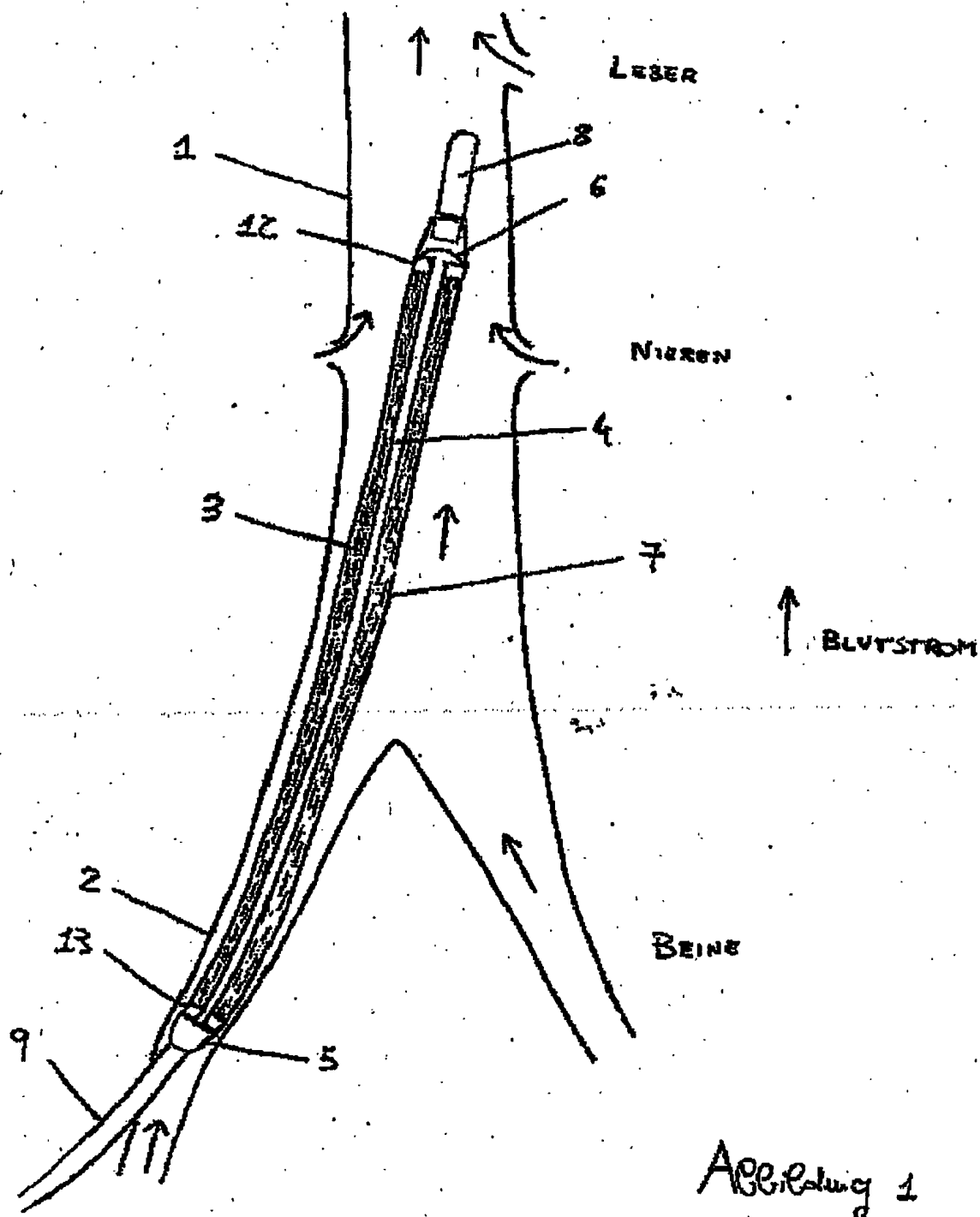
³ Luhr OR et al.: Incidence and Mortality after Acute Respiratory Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 159, Number 6, June 1999, 1849-1861

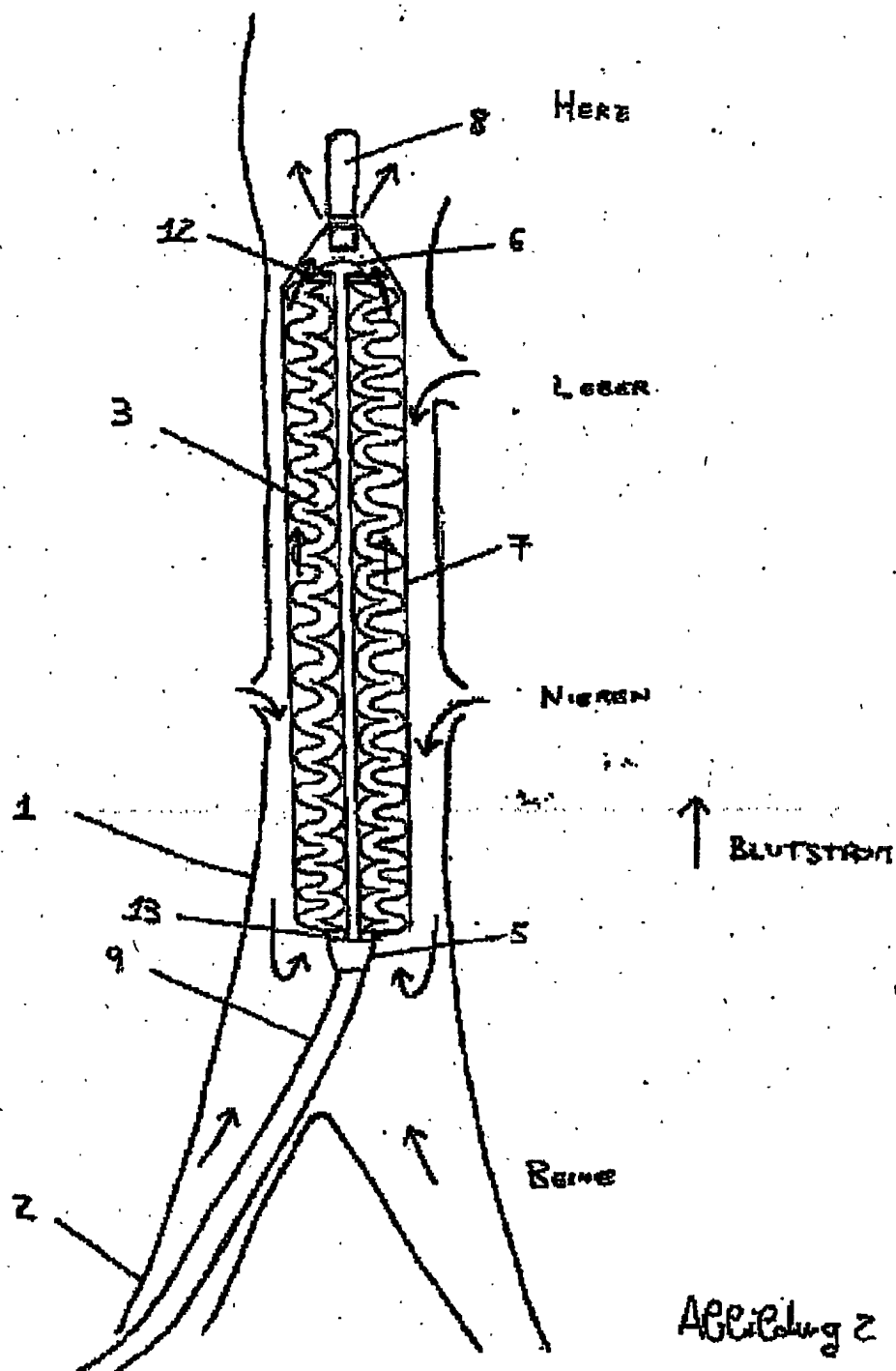
⁴ Bersten AD et al.: Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three Australian States, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 165, Number 4, February 2002, 443-448

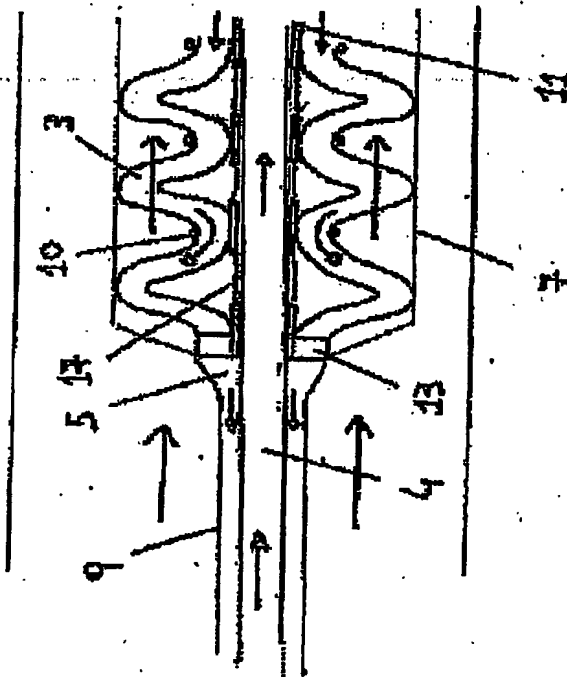
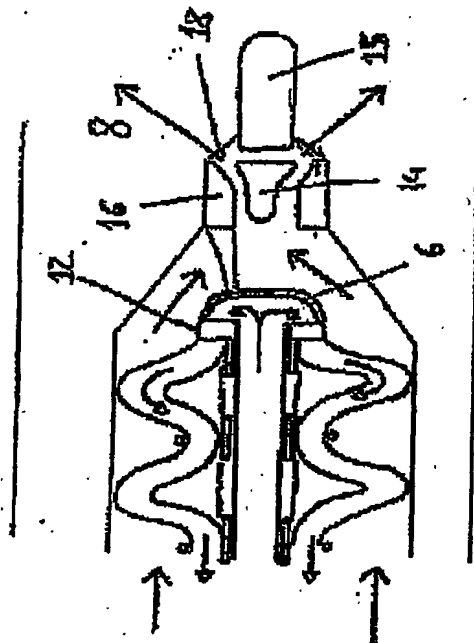
- ⁵ Hewitt TJ et al.: A Mathematical Model of Gas Exchange in an Intravenous Membrane Oxygenator, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 26, pp. 166-178, 1998
- ⁶ Hosenpud et al.: The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report -- 2001, *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:805-815
- ⁷ Thabut et al.: Primary Graft Failure Following Lung Transplantation, *Chest* 2002;121:187-1882
- ⁸ Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental Studies *Am J Respir Crit Care Med* 157:294-323
- ⁹ International consensus conferences in intensive care medicine (1999) International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS. *Intensive Care Med* 25:1444-1452
- ¹⁰ Somme S, Liu DC. New trends in extracorporeal membrane oxygenation in newborn pulmonary diseases, *Artif Organs* 2001 Aug;25(8):633-7
- ¹¹ Elbourne D, Field D, Mugford M, Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants, 2002, Web Site <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/Elbourne/Elbourne.htm>
- ¹² Mortensen JD, Berry G: Conceptual und design features of a practical, clinically effective intravenous mechanical, blood oxygen/carbon dioxide exchange device (IVOX), *Int J Artif Organs*, 1989; 12:384-9
- ¹³ Conrad SA et al.: Major Findings from the Clinical Trials of the Intravascular Oxygenator, *Artif Organs*, 18(11):846-863, 1994
- ¹⁴ Hattler BJ et al.: Respiratory Dialysis, *ASAIO Journal* 1992, 38: M322-M325
- ¹⁵ Vaslef SN et al.: Développement of an Intravascular Lung Assist Device, *ASAIO Transactions* 1989; 35:660-664
- ¹⁶ Makarewicz et al.: A Pumping Intravascular Artificial Lung with Active Mixing, *ASAIO Journal* 1993; 39:M466-M469
- ¹⁷ Makarewicz AJ et al.: A Dynamic Intravascular Artificial Lung, *ASAIO Journal* 1994;40: M747-M750

Patentansprüche:

1. Intravenöser Oxygenator, *dadurch gekennzeichnet, dass* er eine Blutpumpe aufweist.



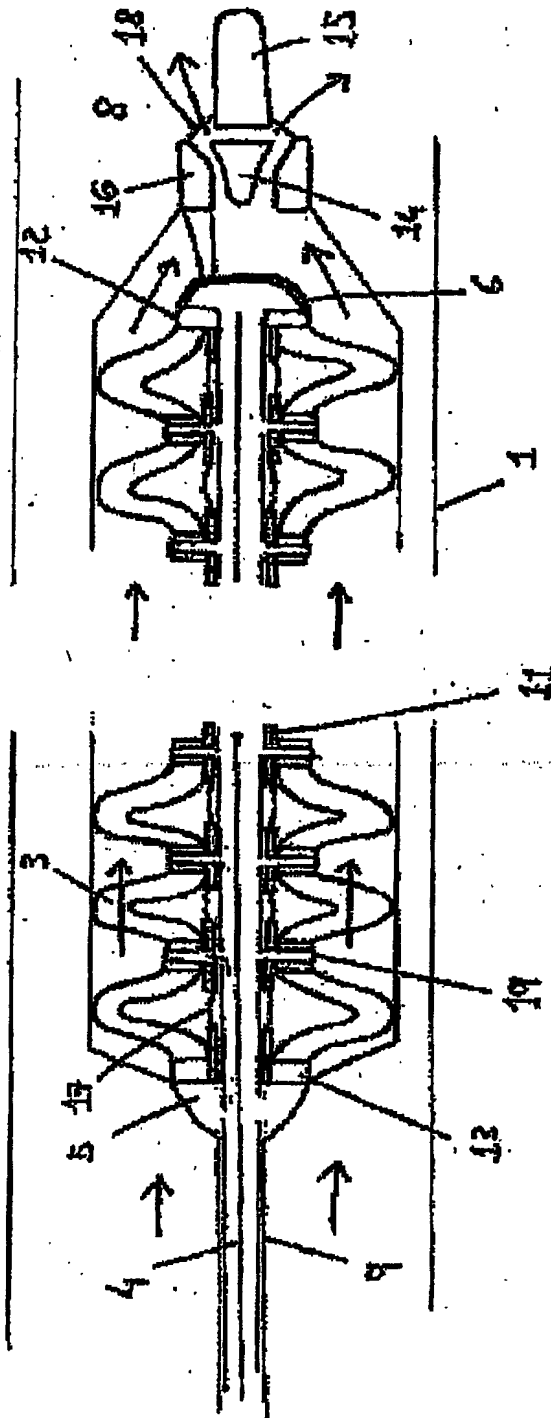




↑ BLUTSTROM

↑ GASSTROM

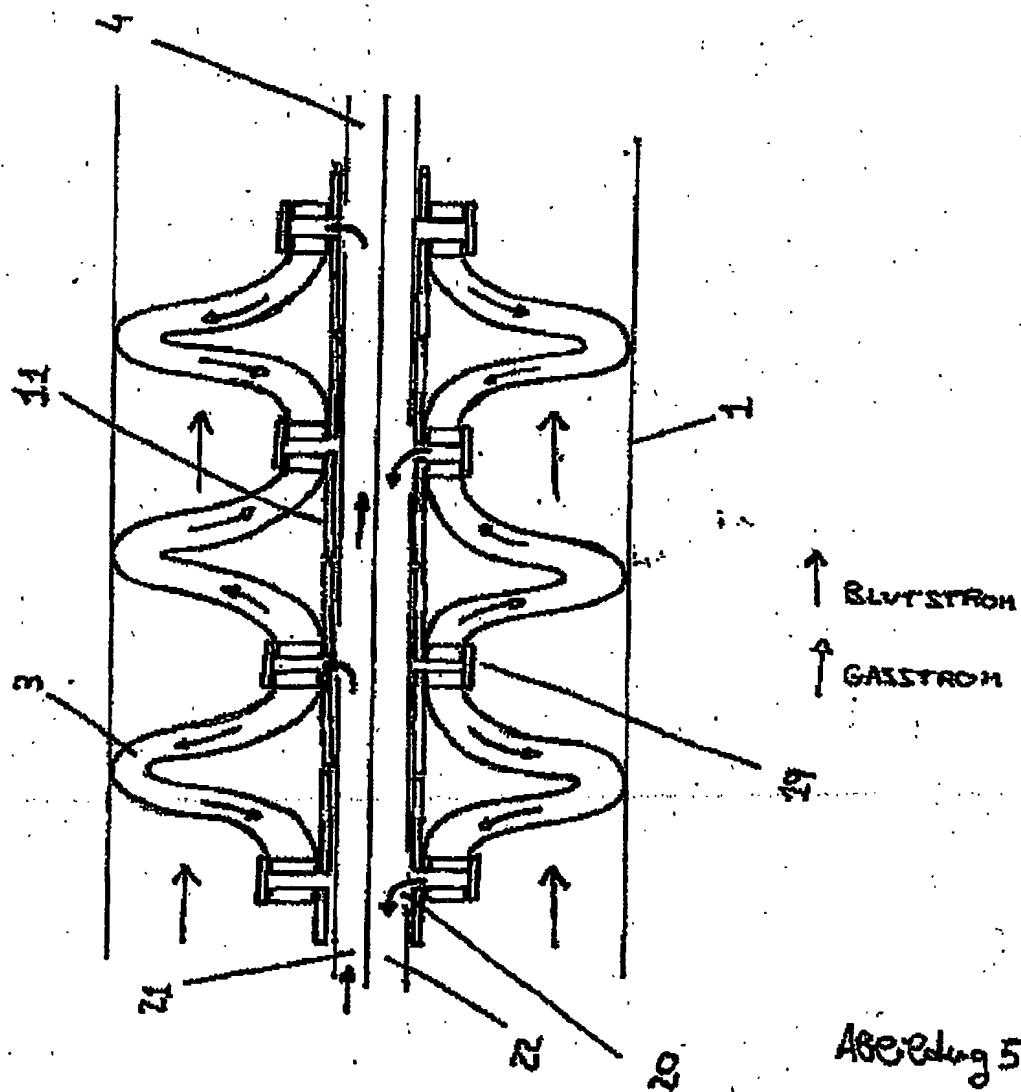
Abbildung 3



↑ SCUT DROM

Abbildung 4

17



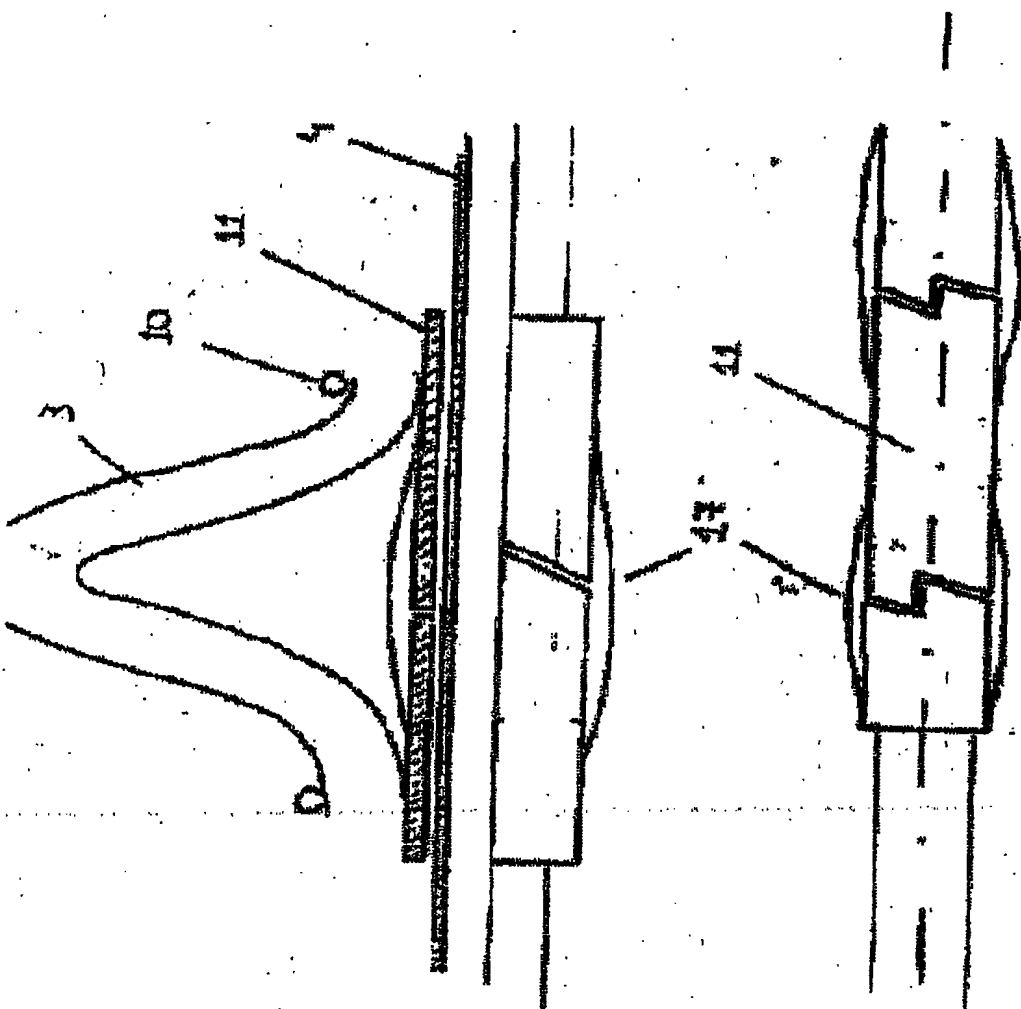
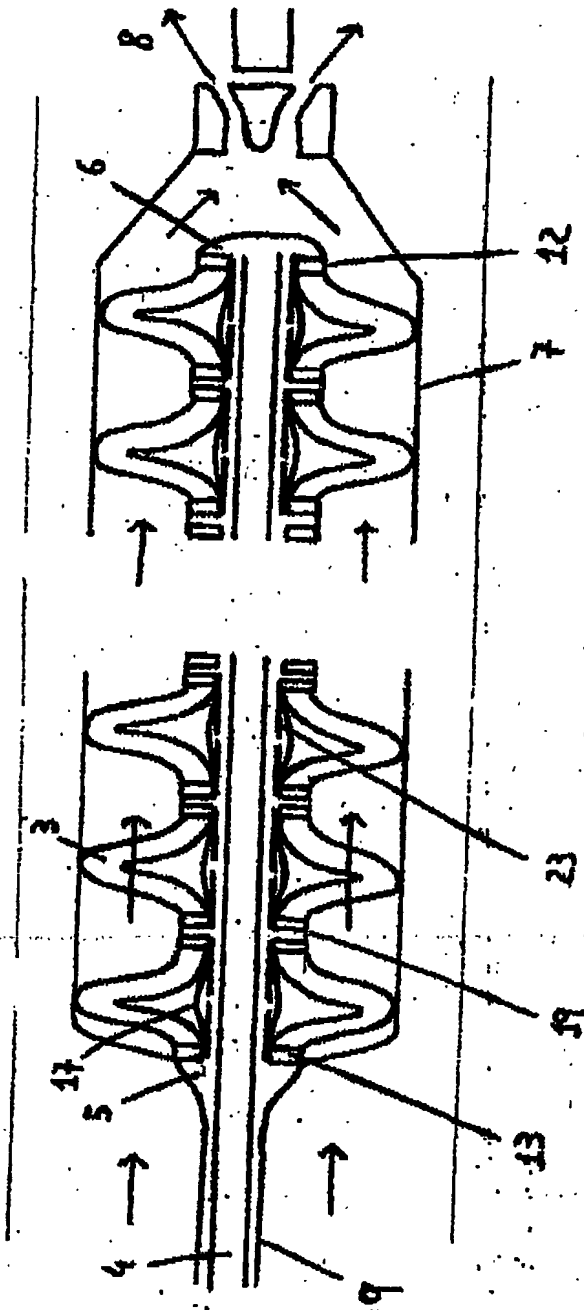
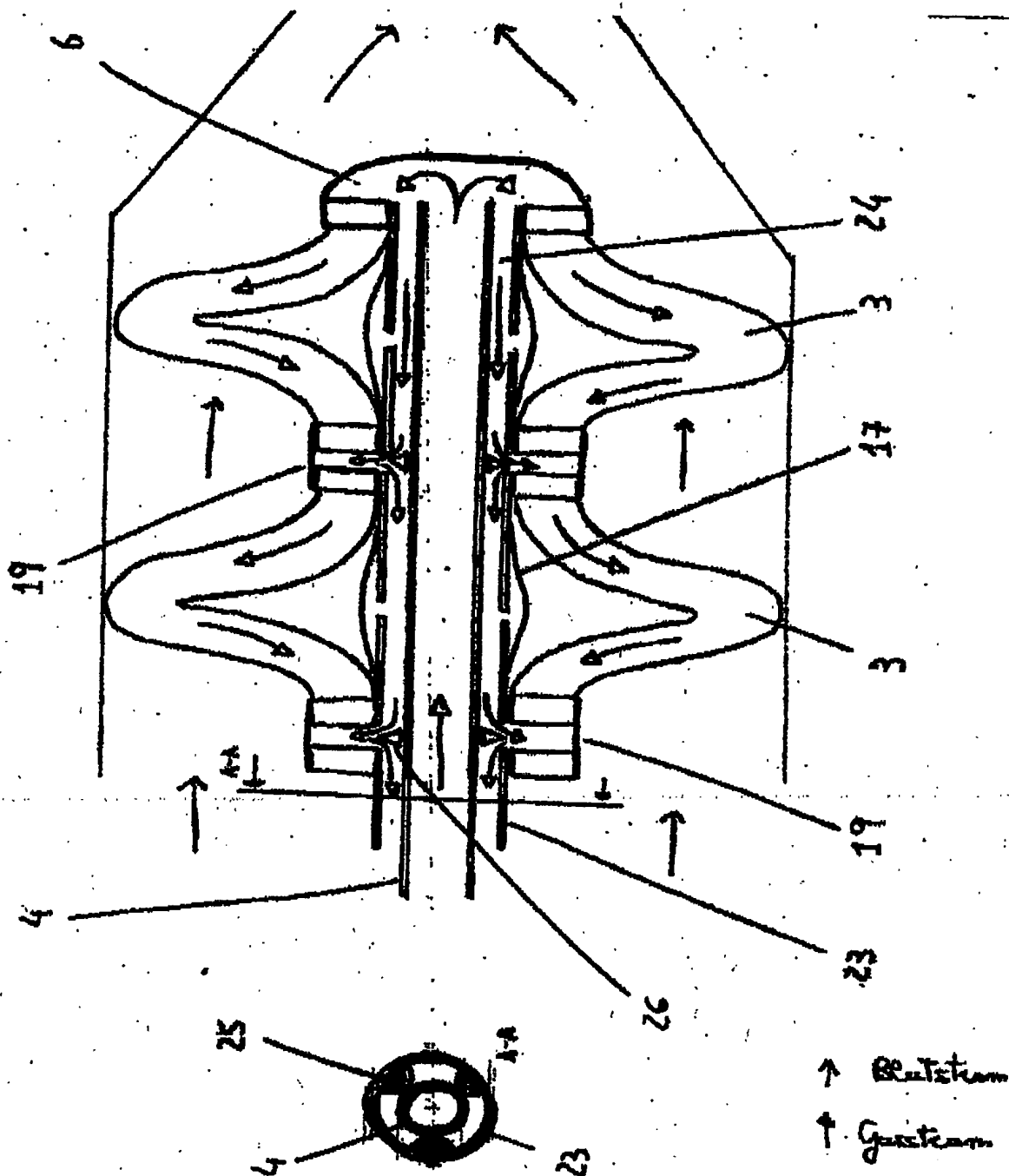


Abbildung 6



↑ Best. steuern

Acceding 7



↑ Blutstrom
↑ Gastrum

Abbildung 8

21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.